

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N° 578

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 12 Juillet 1900, à 1 heure

Par MARC KRIJEWSKY

Né à Barbakanofka (Russie) le 13 février 1868.

LA DIONINE

Président : M. POUCHET, Professeur.

*Juges : MM. } GAUTIER, Professeur.
 } DESGREZ et ANDRÉ, Agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & BOYER

15 — Rue Racine — 15

1900

525

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 12 Juillet 1900, à 1 heure

Par MARC KRIJEWSKY

Né à Barbakanofka (Russie) le 13 février 1868.

LA DIONINE

Président : M. POUCHET, Professeur.

Juges : MM. } GAUTIER, Professeur.
} DESGREZ et ANDRÉ, Agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & BOYER

15 — Rue Racine — 15

1900



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen..... M.		BROUARDEL.
Professeurs....		MM.
Anatomie.....		FARABEUF.
Physiologie.....		CH RICHET.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	}	DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....		HUTINEL.
Anatomie pathologique.....		LANNELONGUE.
Histologie.....		CORNIL.
Opérations et appareils.....		MATHIAS DUVAL.
Matière médicale et pharmacologie.....		TERRIER.
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		LANDOUZY.
Médecine légale.....		PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.....		BRISAUD.
		CHANTEMESSE.
		POTAIN.
Clinique médicale.....	}	JACCOUD.
Maladies des enfants.....		HAYEM.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		DIEULAFOY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GRANCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.....		
		JOFFROY.
		FOURNIER.
		RAYMOND.
		BERGER.
Clinique chirurgicale.....	}	DUPLAY.
		LE DENTU.
		TILLAUX.
Clinique ophthalmologique.....		PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GUYON.
Cliniques d'accouchements.....	}	BUDIN.
		PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	DESGREZ.	LEJARS.	THIROLOIX.
ACHARD.	DUPRE.	LEPAGE.	THOINOT.
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	VAQUEZ.
ANDRÉ.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VARNIER.
BONNAIRE.	GILLES de la TOU-	MENÉTRIÉR.	WALLICH.
BROCA (AUG.).	RETTE.	MERY.	WALTHER.
BROCA (ANDRÉ).	HARTMANN.	ROGER.	WIAL.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SÉBILLEAU.	WURTZ.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	TEISSIER.	
DELBET.	LEGUEU.	THIERRY.	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Hommage de reconnaissance et de gratitude

AUX MAITRES

qui furent les guides bienveillants de mes études.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR QUEUDOT

INTRODUCTION

Nous ne croyons pas devoir insister sur les dangers que présente l'emploi prolongé de la morphine dans un grand nombre de maladies aiguës et chroniques; ces dangers sont connus et, si dans un certain nombre d'affections mortelles à plus ou moins longue échéance (phthisie, cancer, etc.), on peut invoquer des raisons pour son emploi, la morphine doit sans conteste être proscrite dans les maladies nécessitant son usage plus ou moins prolongé.

A une certaine époque on croyait la codéine capable de remplacer avantageusement la morphine, mais la clinique et l'expérimentation n'ont pas tardé à démontrer qu'il n'en était rien. Dans ces dernières années, de nouveaux produits, proposés en substitution de la morphine, furent étudiés, de nombreux travaux parus préconisèrent l'héroïne et la péronine.

Mais, tout récemment, un nouveau produit, la dionine, fit son apparition et attira l'attention des cliniciens, surtout allemands et italiens. De leurs travaux il résulte que la dionine est manifestement supérieure à l'héroïne

et à la péronine et, dans un certain nombre de cas, elle est non seulement le meilleur succédané de la morphine, mais de beaucoup supérieure à cette dernière, tout en n'en présentant pas les inconvénients.

Notre étude sur la dionine sera forcément incomplète : la littérature française sur ce sujet n'existe pas, nous ne croyons pas qu'il y ait trois pages écrites en français sur la dionine. Les littératures allemande, italienne et anglaise, comme on peut le voir dans les pages consacrées à la bibliographie, ne sont pas très riches non plus.

Nous croyons qu'il faut chercher l'explication de ce fait dans la méfiance, si souvent justifiée, qu'ont les cliniciens, envers les produits lancés sur le marché dans un but plutôt lucratif, que dans le désir de doter la thérapeutique d'un produit vraiment utile. Il s'ensuit que la dionine n'a été employée jusqu'à présent par aucun chef de service hospitalier de Paris, du moins aucune communication n'a été faite sur ce sujet, et les cas dans lesquels on a étudié la valeur thérapeutique de ce médicament sont plutôt relativement restreints.

Si, comme il résultera de nos études, la question du traitement de la morphinomanie par la dionine ne peut être décisivement tranchée, nous croyons pouvoir conclure de ces mêmes études que dans le traitement du symptôme toux, qu'il s'agisse de maladies aiguës ou chroniques, la dionine est d'une efficacité remarquable. A ce point de vue nous ne connaissons aucun autre médicament capable de lui être opposé, aussi bien pour la rapidité de son action que pour l'innocuité de son administration. Nous y verrons aussi que, tout en étant

inférieure à la morphine comme hypnotique, elle est manifestement supérieure à ce point de vue à la codéine.

Le cours si remarquable de notre maître le Professeur Pouchet sur la morphine et ses dérivés, ses conseils et la bienveillance avec laquelle il a mis ses documents à notre disposition, nous ont été d'un précieux concours. Ce nous est un véritable plaisir de l'en remercier.

Nous remercions aussi le Docteur Queudot de Voulx, qui, sur notre proposition, a bien voulu essayer la dionine sur quelques-uns de ses malades et nous communiquer le résultat de ses observations et qui, en nous invitant à le suppléer au moment d'une épidémie de grippe, nous a fourni l'occasion d'expérimenter personnellement la dionine sur un certain nombre de malades.

LA DIONINE

Bien que l'emploi de la dionine remonte à peine à deux ans, ce produit a été décrit pour la première fois par Ed. Grimaux en 1882 et découvert, sans que nous puissions indiquer la date exacte, bien avant encore.

Voici en quels termes s'exprime le grand chimiste :

« La formule de la morphine $C^{17}H^{19}Az.O^3$ et celle de la codéine $C^{18}H^{21}Az.O^3$ fixée par les travaux de Laurent et de Gerhardt (Histoire des alcaloïdes de l'opium, « Revue scientifique » 1881) montrent que ces deux bases diffèrent entre elles par CH^2 et que la codéine paraît dériver de la morphine par substitution d'un groupe CH^3 à un atome d'hydrogène.

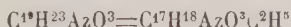
En considérant les diverses réactions de la morphine, ses propriétés réductrices, sa solubilité dans les alcalis et les terres alcalines, j'ai pensé qu'elle se rapprochait des phénols par ses caractères. La morphine serait donc un corps de fonction mixte renfermant au moins un groupe OH phénolique et la codéine serait l'éther méthylque de la morphine, considérée comme phénol ».

Suit le procédé de la transformation de la morphine

en codéine par l'action de l'iodure de méthyle sur la morphine sodée, tentatives faites encore en 1853 par How, Matiesen et Wright, mais sans résultat.

« La facilité avec laquelle, continue l'auteur, l'iodure de méthyle s'unit par addition à la morphine et à la codéine, explique le faible rendement en codéine que fournit l'action de l'iodure de méthyle sur la morphine sodée. L'iodure d'éthyle ne s'unissant à ces bases qu'avec une grande lenteur, il était probable qu'en le faisant réagir sur la morphine sodée on obtiendrait une morphine éthylée, homologue de la codéine et dont le rendement serait beaucoup plus avantageux.

En effet, en opérant avec l'iodure d'éthyle comme avec l'iodure de méthyle, on obtient, suivant le même procédé, une base nouvelle, homologue de la codéine et qui représente l'éther éthylique de la morphine, considérée comme phénol.



C'est l'éthylmorphine ou codéthylène. La codéthylène $\text{C}^{19}\text{H}^{23}\text{AzO}^3$ cristallise avec 1 mol. d'eau en belles lames dures, brillantes, un peu moins solubles dans l'eau bouillante que la codéine, car elle exige 35 à 40 fois son poids; elle est très soluble dans l'alcool et dans l'éther, elle fond à 83° en un liquide limpide qui ne cristallise pas par solidification, etc.. Elle est précipitée de ses sels par la potasse et les carbonates alcalins, mais n'est pas déplacée par l'ammoniaque. L'acide sulfurique ne la décolore pas. Chauffée à 20° avec de l'acide sulfurique additionné de perchlorure de fer, elle se colore

en bleu. Cette réaction, indiquée par Kesse pour la codéine, paraît appartenir à tous les éthers de la morphine ».

Eh bien, c'est le chlorhydrate de codéthyline de Grimaux, appelé dionine, pour les mêmes raisons que l'antipyrine est appelée analgésine, que les cliniciens ont expérimenté dernièrement avec tant de succès et que nous avons en vue dans le cours de cette étude.

Dans ces dernières années, les recherches toutes récentes faites sur la constitution de la morphine, permettent d'envisager sous un jour plus large la question sur les dérivés de la morphine. En parlant sur ce sujet dans sa leçon du 27 janvier 1900, le Professeur Pouchet s'exprimait ainsi : « La présence d'un oxhydrile phénolique dans la morphine, est caractérisée nettement par un certain nombre de réactions colorées, notamment la coloration bleue que donne le perchlorure de fer, la solubilité dans les alcalis, etc... Mais lorsqu'on soumet la morphine à l'action de certains radicaux acides, l'acide acétique par exemple, on peut obtenir deux dérivés : la monoacétylmorphine, la diacétylmorphine (héroïne). Il en résulte donc qu'il doit y avoir un second oxhydrile, alcoolique celui-là, parce qu'il est incapable d'être remplacé par un radical alcoolique, un radical acide peut seul lui être substitué. »

Par conséquent nous trouvons, dans la formule de constitution de la morphine, deux oxhydriles : l'un phénolique, l'autre alcoolique, et l'hydrogène de chacun d'eux ou des deux à la fois est susceptible d'être remplacé par un radical acide.

Prenons le premier cas, quand l'hydrogène d'un des oxhydriles, soit alcoolique, soit phénolique, sera remplacé par un radical acide. Si nous remplaçons l'hydrogène de l'oxhydrile alcoolique, nous obtiendrons des produits se rapprochant de la morphine par leurs propriétés physiologiques, mais tellement instables que leur emploi en thérapeutique est impossible. Si nous remplaçons l'hydrogène de l'oxhydrile phénolique, nous obtiendrons un produit éminemment intéressant au point de vue de ses applications, qui tout en étant très récentes, sont très concluantes ; c'est l'éthylmorphine, la codéthyline de Grimaux, dont le chlorhydrate n'est autre que la dionine.

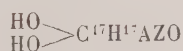
Les relations qui existent entre les trois bases seront facilement saisies de la façon suivante :

La formule de la morphine étant $C^{17}H^{19}AZO^3$

Celle de la codéine $C^{18}H^{21}AZO^3$

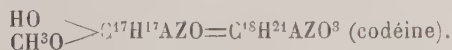
Et celle de la dionine $C^{18}H^{23}AZO^3$

Nous pouvons ainsi décomposer la première :



et en substituant à l'hydrogène de OH le radical CH^3 (méthyl.)

nous obtiendrons :



Mais si au lieu du radical méthyle (CH^3) nous substituons le radical C^2H^5 (éthyle) nous obtiendrons la formule :



qui sera celle de la dionine.

La dionine se présente sous forme d'une poudre blanche, finement cristallisée, d'un goût amer. 100 parties d'eau à la température de 15° dissolvent 17 parties de dionine, et 100 parties d'alcool, 73 parties de celle-ci. Dans le sirop simple, la solubilité est de 1 pour 20. La dionine est insoluble dans l'éther et le chloroforme. Elle est précipitée de ses solutions aqueuses, même très étendues, par la plupart des réactifs alcaloïdes. Ainsi l'iodure double de bismuth et de potassium trouble la solution de dionine à 1/100000. Si l'on considère le tableau de solubilité des différents dérivés de la morphine. (La codéine n'étant autre chose que la méthylmorphine. Grimaux) :

Phosph. de codéine.....	1 p. 4
Dionine.....	1 p. 7
Chlorh. de codéine.....	1 p. 20
Chlorh. de morphine.....	1 p. 20
Codéine.....	1 p. 78
Péronine.....	1 p. 133
Éthylmorphine.....	1 p. 284

Morphine }
Héroïne } presque insolubles.

Nous y trouverons une des raisons de la supériorité de la dionine sur les deux autres nouveaux dérivés de la morphine, la péronine et l'héroïne. Ces deux dernières n'étant pas aptes à être employées sous forme d'injection sous-cutanée par suite de leur insolubilité.

Quant aux sels de codéine, nous verrons ultérieurement qu'ils sont inférieurs au point de vue de l'action hypnotique et calmante à la dionine.

La réaction suivante permet de différencier chimiquement la codéine de la dionine : lorsqu'on ajoute de l'ammoniaque à une solution de codéine, il se forme un précipité qui se redissout dans un excès de réactif ; avec la dionine, le précipité peut aussi se redissoudre, mais la redissolution est momentanée. La morphine se différencie de la dionine par le ferrocyanure additionné de perchlorure de fer, qui donne une coloration bleue avec la morphine, tandis qu'avec la dionine la coloration est nulle ou à peine vert bleuâtre.

Bochefontaine qui a publié un court travail sur l'action physiologique de la dionine, croyait qu'elle agissait exactement comme la strychnine. Sa conclusion erronée s'explique par le fait qu'il employait dans ses expériences des doses tellement énormes qu'il ne put observer les effets narcotiques de la substance et n'a vu que les effets tétaniques.

« Nos expériences, dit Ralph Stauxmann, nous ont amené à conclure que la dionine a une action analogue à la codéine. Si la dose est bien choisie on peut aisément distinguer, chez les animaux, une période narcotique et une période tétanique. Avec les doses de 0,005 à 0,025 la grenouille tombe dans un état léthargique, les réflexes diminuent, les pupilles sont rétrécies, la respiration diminue de fréquence. Puis, après un certain temps, succède une exagération marquée des réflexes ou un état tétanique.

En général, les petites doses dépriment la moëlle épinière, tandis que les fortes doses ou l'injection directe dans l'aorte de doses moyennes, déterminent d'emblée un état té'aniforme, sans période préalable de dépression. La dose mortelle minima pour les grenouilles et les lapins est la même que celle de la codéine ».

Dans un certain nombre d'expériences soigneusement faites sur lui-même, Janich a trouvé que sous l'influence d'une dose de 0,02 de chlorhydrate de morphine, le nombre de ses respirations, qui était de 18-19 par minute, était tombé au bout d'une heure, à 16 ou 17, et le volume de l'air respiré était tombé de 5.376 c. c. à 4.764 par minute (la durée de l'expérience étant d'environ 20 minutes). Le phosphate de codéine n'agissait pas d'une manière appréciable sur le nombre des respirations, mais le volume de l'air respiré fut augmenté de 5.304 c. c. à 5.727 à la fin de la première heure, et à 5.823 deux heures après la prise du médicament. Avec les doses de 0,04 et 0,06 de dionine, l'augmentation de l'air respiré fut encore plus évidente : de 5.272 c. c. au début, il augmenta dans le premier cas, au bout d'une heure à 5.494, et 45 minutes plus tard à 5.716, et dans le second cas à 5.827, 6.153 et 6.714 après 1 heure 20 m. 1 heure 40 m. et 2 h. 26 m. Le rapport de l'oxygène absorbé et de l'acide carbonique exhalé resta invariable. L'amplitude respiratoire est par conséquent plus augmentée par la codéine que par la morphine et encore plus par la dionine.

Maintenant après nous être occupé de la partie chimique de la question et aussi de la partie physiologique

dont l'étude n'est encore qu'à l'état d'ébauche, abordons l'étude clinique de la dionine et passons en revue les travaux des différents auteurs qui nous ont fait connaître les résultats de leur expérimentation.

Les observations de Schroder portent sur un grand nombre de phthisiques, mais de ces observations il n'en choisit que douze, parce que ces malades ont été traités antérieurement par différents narcotiques, et ce n'est qu'ensuite qu'il leur administra la dionine.

Ces observations sont tellement décisives dans ce sens qu'elles montrent la supériorité de la dionine sur les autres narcotiques, que nous croyons utile de mettre sous les yeux, le tableau-résumé qu'il donne dans son travail.

Nom, âge, sexe des malades.	Période de la maladie.	Complications.	Indications de l'administration d'un narcotique.	Action du narcotique, donnée avant la dionine.	Doses et action de la dionine. Durée de l'administration.
1 M. V., 24 ans, homme.	II Fièvre.		Le soir, toux très violente, qui empêche l'alimentation et le sommeil.	Le soir, à 6 et à 9 h., 0,04 de morphine, soulagement de la toux, pas d'autre effet.	Le soir, à 6 et à 9 h., 0,03 de dionine, soulagement de la toux, amélioration du sommeil, sensation de bien-être. 3 semaines.
2 A. A., 51 ans, homme.	Periode finale tuberculeuse.	Laryngite tuberculeuse.	Toux violente, convulsive, qui épuise le malade et empêche le sommeil. Expectoration difficile.	Deux, trois fois par jour, 0,01 de morphine, atténuation de la toux, mais expectoration violente.	Matin et soir, 0,03 de dionine sous forme de gouttes, atténuation de la toux, pas de céphalalgie. 5 jours.
3 A. R., 40 ans, femme.	II Fièvre.	Pleuronémie double des lobes inférieurs (intercurrente).	Toux violente empêchant le sommeil, dyspnée, vomissements.	0,04 de codéine le soir, pas d'action appréciable. 0,015 de morphine en injection sous-cutanée, atténuation de la toux, sans autre effet.	Le soir, 0,03 de dionine, atténuation de la toux, sommeil profond de plusieurs heures. Avec 0,015 la toux est moins atténuée. 12 jours.
4 F. H., 21 ans, femme.	II Fièvre.	Pleuronémie intercurrente du lobe inférieur gauche.	Point de côté violent, toux forte.	Dans l'après-midi, 0,015 de morphine en injection sous-cutanée. Le soir, 0,01 de morphine par la bouche. Assez efficace, mais la maladie est très agitée, constipation tenace.	A 11, 5 et 9 h., 0,02 de dionine, atténuation de la toux, sommeil meilleur, pas d'agitation. 14 jours.
5 M. C., 28 ans, femme.	II Pas de fièvre.	Tumeur tuberculeuse de la paroi postérieure du larynx. Bronchite chronique.	Toux laborieuse.	Pou de soulagement avec des doses de 0,03 à 0,45 de poudre de Dover.	Trois fois dans la journée, des doses de 0,02 de dionine, soulagement de la toux, amélioration du sommeil. Le soir, 0,03 de dionine, parfois le matin des nausées, tendance à la constipation. 14 jours.

6 B. T., 26 ans, homme.	II Pas de fièvre.	Insomnie violente.	Toux violente pendant et après l'hémoptysie.	Longtemps avant l'hémoptysie administration quotidienne de plusieurs doses de 0,02 de codeine, sans effet.	Trois à quatre fois par jour, 0,02 de codeine, atténuation de la toux, sommeil calme, 3 semaines.
7 M. H., 36 ans, femme.	Finale Période hectique.	Tuberculose laryngée avancée.	Violentes douleurs à la deglutition, impossibilité d'alimenter le malade. Toux, expectoration difficile.	Le soir, et deux ou trois fois dans la journée, 0,03 de codeine avec 0,01 de morphine. L'agréable soulagement à la fin du traitement. Accoutumance.	0,03 de codeine, le soir avant le repas, en injection sous-cutanée, douleurs de la deglutition un peu calmées, sommeil jusqu'à minuit. Après 4 jours ce traitement, la codeine a moins d'effet.
8 E. H., 37 ans, homme.	III Fièvre.	Bronchite prononcée.	Sommeil agité, beaucoup de toux.	De deux en deux heures 0,003 de morphine provoquent l'assoupissement.	Trois fois par jour, 0,02 de codeine, atténuation complète de la toux, sommeil amélioré, expectoration facile, non diminuée, 14 jours.
9 V. V., 35 ans, homme.	II Fièvre.	Tuberculose laryngée.	Sommeil agité, forte toux, surtout nerveuse.		Le soir, 0,02 de codeine, sommeil amélioré, peu de toux, 14 jours.
10 F. J., 20 ans, femme.	II Fièvre.	Tuberculose laryngée avancée.	Sécrétion abondante, irritation, deglutition difficile, douleurs.	Le soir, 0,02 de codeine soulagent l'irritation.	Dans l'après-midi, à 3 et à 4 h., 0,02 de codeine pendant deux jours. Plus tard, 0,01. L'irritation soulagée, la deglutition nullement 8 jours.
11 A. M., 56 ans, homme.	II Fièvre.	Tuberculose laryngée et bronchite intense.	Toux convulsive, vomissement, hépate, sommeil agité, aucun effet.	Le soir, 0,04 de codeine sans effet.	Au début 0,03, puis après quelques jours 0,04 de codeine. Toux soulagée, sommeil tranquille, plus de vomissements 12 jours.
12 M. A., 36 ans, femme.	Finale, Période hectique.	Tuberculose laryngée.	Sommeil très agité à cause de la toux excessivement violente.	La malade prenait le soir une dose de 0,03 de codeine. Accoutumance complète au médicament.	Le soir, 0,03 de codeine, sommeil très bon, soulagement de la toux, 14 jours.

Dans un cas d'asthme bronchique typique, le malade a pris pendant un certain temps des doses quotidiennes de 0,01 de morphine, puis celle-ci fut remplacée par des doses de 0,02-0,03 de dionine. Les accès d'asthme ne furent nullement influencés par la dionine, tandis qu'ils étaient soulagés auparavant par la morphine.

Dans aucune de ses observations Schroder n'a constaté de complication gastro-intestinale. Il résume son travail de la manière suivante : la dionine diminue ou fait disparaître la toux et améliore le sommeil ; dans beaucoup de cas, elle est plus efficace que la codéine à doses égales. L'action nuisible de la morphine ne se produit pas avec la dionine. La difficulté de l'expectoration, nausées, tendance à la constipation, ne furent qu'exceptionnellement observées. Une seule fois, la sécrétion sudorale fut augmentée.

Schroder évitait de parler à ses malades « du nouveau remède » en administrant la dionine. Il élimina de cette façon toute influence de la suggestion.

Janich, lui aussi, expérimenta la dionine dans les maladies des voies respiratoires chez l'adulte et chez l'enfant. D'après lui, les résultats chez les phtisiques, surtout à la première période, sont très satisfaisants. L'action de la dionine se manifeste rapidement, même chez les malades auxquels on a déjà administré pendant un certain temps de petites doses de morphine. Lui aussi n'a presque jamais constaté ni vomissements, ni nausées. Les sueurs de phtisiques se produisent moins souvent et sont moins profuses. Les douleurs thoraciques diminuent ou disparaissent, la toux est

manifestement soulagée, qu'il s'agisse de tuberculose pulmonaire ou laryngée. Janich trouva la dionine de beaucoup supérieure à la codéine et il croit qu'elle permet la suppression de la morphine dans les maladies des organes respiratoires: Non seulement l'expectoration n'est pas rendue plus difficile, mais elle est, au contraire, diminuée sous l'influence de la dionine.

Meltzer employa la dionine comme succédané de la morphine chez un certain nombre de femmes atteintes de maladies mentales, délirantes et mélancoliques. Administrée pendant la journée, la dionine produisait un calme à des malades excitées, mais ce calme était accompagné d'une sensation de fatigue, de faiblesse. Administrée le soir comme narcotique, la dionine s'est montrée efficace dans 81 0/0 de cas. Dans les cas d'excitation très violente, la dionine est contre-indiquée, d'après Meltzer. L'auteur n'a observé des inconvénients que dans trois cas : chez une anémique très nerveuse (non atteinte de maladie mentale), la dionine soulagea la dysménorrhée, mais provoqua en même temps de la céphalalgie et des palpitations violentes. Chez une épileptique et une mélancolique qui étaient très agitées, la dionine provoqua l'augmentation de l'agitation. Dans un petit nombre de cas, Meltzer employa avec succès la dionine comme anti-névralgique.

Higier, de Varsovie, expérimenta la dionine sur quarante-neuf malades de sa polyclinique. Il s'attache surtout : 1° à étudier l'action sédative de la dionine; 2° choisir les cas chroniques dans lesquels la « vis medicatrix naturæ » intervient le moins; 3° choisir les

cas les plus rebelles et où d'autres narcotiques furent déjà employés ; 4° exclure autant que possible l'action de la suggestion. Exception faite de deux cas d'asthme bronchique, il s'agissait, dans les observations de Higuier, surtout de tuberculeux avancés, que le larynx ou les plèvres soient ou ne soient pas atteints. Dans le plus petit nombre de cas, il s'agissait de bronchites chroniques chez des emphysémateux. Chez les tuberculeux, l'auteur constate : la cessation des douleurs thoraciques et de la toux continue, la facilité de l'expectoration, l'amélioration de la respiration et du sommeil. La dionine agissait moins bien chez les emphysémateux, quoique chez eux les bons effets du médicament ne soient pas à négliger. Dans l'asthme bronchique, la dionine ne produisit aucun effet appréciable. Dans deux cas, dont une grossesse de sept mois, il fut donné à Higuier de constater des accidents, quoique les malades n'aient reçu que de petites doses de dionine : sueurs profuses, nausées, troubles de sensibilité générale. L'auteur n'a jamais constaté aucune action nuisible sur les voies digestives.

Pleisner, de Wiesbaden, expérimente la dionine dans le traitement de la morphinomanie. Voici un résumé succinct de quelques-unes de ses intéressantes observations :

OBSERVATION I

Morphinomane depuis un an et demi, 38 ans. Dernières doses de morphine, 0,40. Réduction pendant trois semaines à 0,03 de morphine. Substitution de 0,03 de dionine aux 0,015 de morphine, les autres 0,015 de morphine étant supprimés en deux jours. Pas d'augmentation de la dose de dionine, 1 gr. 50 de trional pour combattre l'insomnie. Guérison après six semaines de traitement,

OBSERVATION II

Pharmacien, 42 ans, morphinomane depuis huit ans. Dernières doses de morphine : 0,60. Réduction, en trois semaines, à 0,02 de morphine. Substitution, à la moitié de cette dernière dose de morphine, de 0,02 de dionine. Suppression de l'autre moitié de morphine. Traitement par la dionine pendant une semaine. Trional contre l'insomnie.

OBSERVATION III

Morphinomane depuis dix ans, 43 ans. Dernières doses de morphine : 1,25. Guérison, mais six semaines après, récidence. Suppression rapide de la morphine et substitution à celle-ci de la dionine. Association du trional contre l'insomnie. Amélioration de l'état général, augmentation de poids. La dose habituelle de 0,05 de dionine « pro die » est rapidement supprimée sans aucun symptôme d'abstinence.

OBSERVATION IV

Femme, 64 ans, prenait des doses de 0,03-0,04 de morphine depuis de longues années, au début pour calmer sa toux, puis par habitude. Malgré la petite dose de morphine prise journellement, impossibilité de s'en passer. La morphine est remplacée par la dionine sans que le malade le sache. Elle prétendait que « la morphine de Wisbaden n'avait pas la même qualité que celle qu'elle avait l'habitude de prendre chez elle », mais ne présentait aucun symptôme d'abstinence.

L'auteur conclut que pour substituer la dionine à la morphine, il faut réduire d'abord la dose de cette dernière, puis la remplacer par la dionine. « Les recherches ultérieures, dit-il, montreront si des doses élevées de morphine peuvent être remplacées d'emblée par la dionine. Pour le moment, la dionine ne peut servir que comme adjuvant très précieux pour remplacer ce quelque chose qui manque presque toujours aux morphinomanes à la fin du traitement et que ceux qui les ont traités connaissent si bien ». Mais la dionine est destinée, d'après l'auteur, à jouer un rôle très important dans la prophylaxie de la morphinomanie, étant donné que dans un grand nombre de cas la dionine peut remplacer avantageusement la morphine et amener la cessation de l'emploi de cette dernière dans beaucoup de maladies. Les autres observations de Plessner portent

sur les cas où les malades n'ont aucune habitude pour la morphine, mais chez lesquels un narcotique était indiqué : bronchites, asthme nerveux, lumbago, sciatique, etc. Dans le tabès, la dionine eut une action efficace sur les douleurs lancinantes, que ne pouvaient faire cesser auparavant ni l'antipyrine, ni la lactophénine.

Les observations de Viorte portent sur douze tuberculeux. Chez le malade de l'observation II, les doses de 0,006 de morphine prises quatre fois par jour ont provoqué une céphalalgie intense. Substitution des doses de 0,033 de dionine prises le soir, amélioration de l'expectoration et du sommeil, cessation de la toux, disparition complète de la céphalalgie. Le malade de l'observation III est traité simultanément par la dionine et par la morphine, trois fois dans la journée des injections sous-cutanées de 0,015 de la première, et dose habituelle de la seconde le soir. Le malade de l'observation V, habitué à la morphine, n'est nullement soulagé par des injections de 0,01 de morphine, mais l'effet est excellent si on fait suivre cette injection, deux heures après, d'une injection de dionine. Chez le malade de l'observation X, atteint d'insomnie causée par la toux et par les douleurs musculaires, la dionine fait cesser la toux, mais n'a aucune influence sur les douleurs.

La malade de l'observation XI est une habituée de la morphine. Suppression de celle-ci par substitution de 0,015 de dionine et injection sous-cutanée le soir.

Les autres observations concernent des malades non

tuberculeux atteints d'emphysème, d'asthme, de bronchite, de bronchectasie et de dyspnée. Chez tous ces malades, on constate, ou la cessation de leur affection ou un soulagement notable. Les observations dans lesquelles Vorté employa la dionine comme analgésique sont très concluantes :

OBSERVATION I

Pneumonie hypostatique. Points de côté, douleurs thoraciques. Cessation de douleurs et sommeil avec 0,015 de dionine. La malade est traitée avec succès par la dionine pendant quinze jours.

OBSERVATION II

Polyarthrite rhumatismale. Contre les douleurs 0,01 de morphine en injection sous-cutanée. Vomissements, agitation ; le lendemain, céphalalgie. La dionine substituée à la morphine calme les douleurs et amène le sommeil.

OBSERVATION III.

Cancer de l'utérus inopérable. Les douleurs qu'éprouvait la malade furent combattues par des injections sous-cutanées de morphine. Après cinq jours de substitution de la dionine à la morphine, la malade reçut pendant deux soirées des injections d'un seul gr. de

quinine en solution à 4/100,000 (pour se rendre compte de l'influence de la suggestion). Elle ne dormait pas toute la nuit et était en proie à de violentes douleurs. Depuis, la malade prenait pendant trois mois de la dionine. L'effet en fut excellent et quand un jour la provision de la dionine était consommée et que la malade eut pris de la morphine, elle dormit, à ce qu'elle disait, moins bien et se plaignit le lendemain des maux de tête.

OBSERVATION IV.

Carcinome hépatique et gastrique, 6 mois auparavant gastroentérostomie. Depuis quelques semaines retour de violentes douleurs. Administration quotidienne de plusieurs doses de morphine en injection sous-cutanée et par la bouche. La morphine ayant déterminé des vomissements, on la remplace par la dionine, mais celle-ci provoque également des vomissements au bout d'un certain temps. Injection sous-cutanée de dionine. Bon effet mais de peu de durée. Finalement obligation de recourir aux injections de morphine.

OBSERVATION VI.

Paramétrite chronique. La malade a déjà eu recours à la morphine. La dionine calme les douleurs et améliore le sommeil; traitée par la dionine pendant quatre semaines.

OBSERVATION VII.

Soulagement des douleurs chez une malade atteinte de panaris par une injection sous-cutanée de 0,02 de dionine.

OBSERVATION VIII.

Ulcère de l'estomac, périgastrite, hématomèse.

Douleurs violentes à l'épigastre avec axaspération vespérale. Le malade, habitué des années à la morphine, a pris pendant deux mois 3-4 fois par jour des doses de 0,01-0,02 de dionine. Succès.

Les observations du docteur Queudot portent sur les cas suivants : 1. — Maladie mitrale, femme, 61 ans, œdème pulmonaire aux bases, râles de bronchite, toux fatigante, insomnie. Matin et soir 0,02 de dionine pendant 4 jours. Amélioration du sommeil, cessation de la toux. — 2. — Tuberculose, femme, 38 ans, deuxième période, fièvre ne dépassant pas 38°,5, sueurs, toux persistante, ne cédant pas aux divers traitements habituels. 0,02-0,06 de dionine en potion dans les 24 heures les jours où la toux est pénible pendant 6 semaines. Diminution des sueurs, disparition de la toux. — 3. — Tuberculose, homme, 19 ans, toux ; atténuation notable de celle-ci par l'emploi quotidien de 0,04 de dionine en potion. — 4. — Tuberculose commençante, toux fatigante, sommeil agité. 0,04 de dionine dans les 24 heures. Durée du traitement 16 jours. Résultats satisfaisants. — 5. — Pneumonie droite franche. Douleurs thoraciques, point de côté, toux. Atténuation de tous ces symptômes par l'emploi de 0,03 de dionine en injection sous-cutanée

en deux fois et répétée le lendemain. — 6. — Bronchite suspecte du sommet droit. Toux fréquente, très fatigante. La dionine administrée en potion à raison de 0,04 dans les 24 heures fait presque disparaître la toux. Durée du traitement 12 jours. — 7. — Bronchite post-grippale depuis une vingtaine de jours, toux presque continue, empêchant le sommeil ; 0,04 de dionine en potion puis, 2 jours après, 0,06 dans les 24 heures, soulagement notable en 8 jours. Bon sommeil. Atténuation notable de la toux.

Quant à nos propres observations, elles se rapportent exclusivement à la forme pulmonaire de la grippe dans laquelle la toux était l'élément prépondérant et souvent le plus difficile à combattre et où les préparations couramment employées ne soulageaient que peu ou pas du tout les malades. Nous jugeons inutile de rapporter en détail les quelques observations que nous avons prises. Les symptômes sont les mêmes, il n'y a qu'une différence de degré dans l'intensité du symptôme toux, que nous combattions par la dionine. Dans ces cas l'action de la dionine était vraiment remarquable. Le plus souvent le malade voyait sa toux disparaître ou s'atténuer sensiblement dans les 48 heures qui suivaient l'administration du médicament. Les doses employées ne dépassaient pas 0,06 dans les 24 heures en potion et 0,04 en injection sous-cutanée. La dionine ne fut pas le seul médicament destiné à combattre la grippe, le traitement habituel fut toujours employé ; la dionine, nous le répétons, ne fut destinée que pour calmer la toux.

Bornikoel a expérimenté la dionine sur plus de 200 cas. Il constate, lui aussi, l'action calmante de la dionine sur la toux ou la cessation de celle-ci chez les malades atteints de bronchite aiguë, de pneumonie, de tuberculose laryngée ou pulmonaire, sans que l'expectoration en soit entravée et, dit-il « nos observations sont à ce point de vue complètement d'accord avec celles de Higier, de Schroder et de Korte. »

Dans un cas de phtisie avancée, le malade atteint de vomissements pénibles et très fréquents, n'a non seulement eu aucun soulagement, mais au contraire une aggravation de son état à la suite des injections sous-cutanées de morphine. Toutes les fois que le malade recevait une injection d'une dose assez élevée de dionine (jusqu'à 0,06 en une seule fois) les vomissements se calmaient presque aussitôt.

L'auteur employa avec succès la dionine comme analgésique général, dans les affections des organes génitaux de la femme (paramétrite, cancer de l'utérus, etc.) Dans les cas de rhumatisme articulaire aigu, celles-ci cessaient pour un certain temps après chaque injection sous-cutanée de dionine (0,015 — 0,02). Dans plusieurs cas de crises gastriques tabétiques, la dionine se montra efficace en faisant cesser les douleurs et les vomissements. Enfin, la dionine était encore employée comme somnifère, non dans les cas où la cause de l'insomnie était la toux, mais dans les cas d'excitation nerveuse, de dyspnée chez les cardiaques, etc., où la toux ne pouvait être incriminée. Les résultats, dans certains cas, furent excellents. Les doses nécessaires pour provo-

quer le sommeil variaient de 0,015 à 0,02. L'action somnifère n'était nullement constante ; ainsi des doses de 0,05 à 0,06 ne l'amenaient pas toujours.

L'action calmante du médicament se montre ordinairement environ 15 minutes après l'injection sous-cutanée d'une dose variant de 0,01 à 0,05 suivant les cas. Chez les uns le calme et le sommeil durent plusieurs heures, chez d'autres ils ne durent que 1-2 heures. A ce point de vue, ni l'action, ni la durée de l'action ne sont constantes, mais les résultats sont bons dans la grande majorité des cas. Jamais on n'observa des sueurs profuses si fréquentes avec la morphine. Bornikoel signale des accidents dans deux cas. Dans le premier il s'agit d'un étudiant en médecine, atteint de rhumatisme articulaire aigu, traité par le salicylate de soude, et en proie à de violentes douleurs causant l'insomnie pendant plusieurs nuits. Administration de 0,02 de dionine en potion le soir. Bientôt tendance au sommeil, mais impossibilité de s'endormir, hallucinations (*lebhalte vorstellungen*), vertiges. Cet état, que le malade comparait lui-même à une légère ivresse alcoolique, dure assez longtemps. Le soir suivant, même dose de dionine, soulagement des douleurs et sommeil tranquille sans hallucinations ni vertiges. Le deuxième cas concerne une malade atteinte aussi de rhumatisme articulaire aigu, traitée par le salicylate de soude et que les douleurs violentes empêchèrent de dormir pendant plusieurs nuits. Le soir 0,03 de dionine. Elle s'endormit presque aussitôt, mais se réveilla une heure après et vomit deux fois. « Elle ne savait plus, dit l'auteur, où elle était, parlait

sans savoir ce qu'elle disait, croyait se trouver sur un navire », etc. Après un certain temps, la malade se calma et s'endormit pour plusieurs heures. L'auteur ne croit pas devoir incriminer dans ce cas l'action du salicylate de soude, parce que la malade continua à prendre encore pendant plusieurs jours le salicylate de soude sans le moindre accident et ce n'est qu'après qu'elle commença à présenter les symptômes d'intolérance salicylique. A notre avis, cela ne prouve rien, car il est bien possible que la cause des complications citées plus haut, soit due à l'association du salicylate de soude et de la dionine, et non pas à l'action de chacun des deux médicaments pris à part. Quand il y aura un plus grand nombre d'observations de l'administration de la dionine chez les rhumatisants traités par le salicylate de soude, alors seulement on pourra savoir si on a le droit d'incriminer l'association des deux médicaments comme cause d'accidents.

Les conclusions de notre étude peuvent être formulées ainsi :

1° Dans presque tous les cas la dionine est de beaucoup supérieure à la codéine au point de vue thérapeutique. Cette constatation, sur laquelle tous les auteurs sont d'accord, les recherches modernes sur la constitution chimique des dérivés de la morphine la confirment pleinement. La codéine n'étant qu'une méthylmorphine et la dionine un éthylmorphine, c'est dans l'élément éthyle qu'il faut chercher l'explication de la supériorité de la dionine sur la codéine, les combinaisons éthylées étant en général de beaucoup supérieures au

point de vue de leur action thérapeutique, que les combinaisons méthylées (Pouchet). Ainsi, d'après les recherches de V. Mering le diéthylacétal :



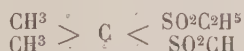
est supérieur au diméthylacétal :



et d'après les recherches de Baumann et de Kait, le trional :



est supérieur au sulfonal



l'éthylurétane est supérieur au méthylurétane, etc.

2° L'élément toux dans les affections aiguës et chroniques ne résiste pas le plus souvent à la médication par la dionine.

3° L'emploi prolongé de la dionine n'amène jamais des complications fâcheuses, celles que nous avons rencontrées dans le cours de notre étude n'étaient ni graves, ni fréquentes.

4° Il est le plus souvent inutile de dépasser la dose de 0,08 dans 24 heures, les doses de 0,02 — 0,04 étant les plus souvent employées.

5° L'emploi de la dionine n'amène qu'exceptionnellement l'accoutumance, mais jamais des symptômes analogues à ceux de la morphinomanie.

6° L'innocuité relative de la dionine permet de l'employer chez l'enfant.

7° Les différentes observations citées dans cette étude autorisent de l'expérimenter cliniquement comme analgésique, calmant et hypnotique.

Voici quelques-unes des formules dont on peut se servir pour prescrire la dionine.

Injection sous-cutanée :

Dionine	0 gr. 20
Eau de laurier-cerise	} 2 à 5 gr.
Eau distillée.	
Dionine	0 gr. 50
Eau de laurier-cerise	40 gr.
X gouttes = 0 gr. 025	

Potion :

Dionine	0 gr. 20
Saccharine sodique	0 gr. 03
Eau distillée	150 gr.

BIBLIOGRAPHIE

- E. GRIMAU. — Annales de Chimie et de Physique, 1882, t. XXVII.
- G. POUCHET. — Modificateurs intellectuels. Cours professé à l'Ecole de Médecine, 1899-1900.
- KORTE. — Klinische Versuche über die Wirkung und Anwendung des Dionin. Ther. Monatschr., 1899.
- BORNIKOEL. — Ueber Beobachtungen bei der therapeutischen Verwendung des Dionin. Ther. d. gegenw., 1900.
- HIGIER. — Zur therapeutischen Wirkung des Dionin Deutsche Med. Wochenschr., 1899.
- JANICH. — Münchner Medic. Wochenschr., 1899.
- MELTZER. — Ibid.
- RALPH STOKMAN et D. DOTT. — British medical Journal, 1890.
- RALPH STOKMAN et D. DOTT. — Journal des Praticiens, 1900.
- GEVAERT. — Les nouveaux succédanés de la morphine, Belgique, Méd., 1899.
- WEIL. — Brit. Physician, 1900.
- BATTISTINI (Ferdinando). Nuovi derivati della morphina. Riv. crit. di Clin. med. Firenze, 1900.
- SIDLER HUGUENIN. — a. Ueber Dionin. Wien. med. Bl. 1900; b. Zur therapeutischen Wirkung des Dionin Prakt. Arzt., 1900; c. Zur ther. Wirkung des Dionin Wien. med. Bl. 1900.
- PLESSNER. — Ueber Dionin, seine Bedeutung im Ersatz des Morphinum. Therap. Monatschr., 1900.
- SCHRODER. — Ueber die Wirkung des Dionin. Ther. d. gegenw. 1899.
- SCHRODER. — Ein neues Morphinderivat. Pharm. Centralblatt Dres-

- den, 1898, Schweiz. Wochenschr. f. Chem. un Pharm. Zürich, 1899.
- CRINON. — Revue des médicaments nouveaux.
- CRINON. — La dionina et la sua importanza come succedaneo della morphina. Riforma medica, 1900.
- FROMME. — Dionin und seine Anwendung bei der Abstinenzkur u. s. w. Clin. Wochenschr., 1899.
- HEIM. — Klinische Versuche über die Wirkung des Dionin. Klin. ther. Wochen., 1899.
- HEINRICH. — Das Dionin als Ersatzmittel des Morphins bei Ertziehungskuren. Wiener Med. Blatter, 1895.
- HESSE. — Dionin ein neues Morphinderivat. Pharm. Centralh., 1899.
- HOFF. — Die Therapeut. Nutzenanwendung des Dionin bei Psychosen. Psychiatr. Wochenchr., 1899.
- STEURMHOFEL. — Kurze Mittheilung über die Anwendung des Dionin bei Psychosen. Psychiat. Wochenschr., 1899.
- WINTERNITZ. — Ueber die Wirkung einiger Morphinderivate auf die Athmung des Menschen Ther. Monatsch., 1899.
-

Vu : le Doyen,
BROUARDEL.

Vu : le Président de la Thèse,
POUCHET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

